

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natriumsesquihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 38,425 mg maltitol, 0,345 mg lecithine (uit sojaolie).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Gele, ovale tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zuurregurgitatie) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg pantoprazol (één tablet) per dag.

Het kan nodig zijn om de tabletten gedurende 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om verbetering van de symptomen te bereiken. Zodra volledige symptoomverlichting bereikt is, moet de behandeling stopgezet worden. De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren zonder een arts te raadplegen.

Als er geen symptoomverlichting wordt bereikt binnen 2 weken van continue behandeling, moet de patiënt geadviseerd worden om een arts te raadplegen.

Speciale populaties

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg maagsapresistente tabletten mogen niet gekauwd of fijn gemaakt worden, en moeten voor een maaltijd in hun geheel met vloeistof ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, lecithine (uit sojaolie) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met hiv-proteaseremmers waarvoor absorptie afhankelijk is van zure intragastrische pH zoals atazanavir, nelfinavir; als gevolg van een significante vermindering van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moet geadviseerd worden om een arts te raadplegen als:

- ze onbedoeld gewichtsverlies, anemie, een gastro-intestinale bloeding, dysfagie, aanhoudend braken of braken met bloed hebben, aangezien pantoprazol de symptomen kan verlichten en de diagnose van een ernstige aandoening kan vertragen. In deze gevallen moet maligniteit uitgesloten worden.
- ze vroeger een maagulcus of gastro-intestinale chirurgie hebben gehad.
- ze een continue symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen gedurende minstens 4 weken.
- ze geelzucht, een leverfunctiestoornis of een leverziekte hebben.
- ze een andere ernstige ziekte hebben die hun algemeen welzijn aantast.
- ze ouder dan 55 jaar zijn en nieuwe of recent veranderde symptomen hebben.

Patiënten met langdurige, terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur moeten op regelmatige tijdstippen hun arts raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar geneesmiddel tegen indigestie of brandend maagzuur gebruiken, moeten contact opnemen met hun apotheker of arts.

Patiënten mogen niet gelijktijdig een andere protonpompremmer of H₂-receptorantagonist gebruiken.

Patiënten moeten hun arts raadplegen voordat ze dit geneesmiddel innemen als ze een endoscopie of ureumademtest moeten ondergaan.

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat de tabletten niet bedoeld zijn om onmiddellijke verlichting te geven. Patiënten kunnen na ongeveer één dag behandeling met pantoprazol symptomatische verlichting beginnen te ondervinden, maar het kan nodig zijn het geneesmiddel gedurende 7 dagen in te nemen om een volledige controle van het brandend maagzuur te bereiken. Patiënten mogen pantoprazol niet innemen als preventief geneesmiddel.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Een verminderde zuurgraad van de maag, als gevolg van welk middel dan ook (inclusief protonpompinhibitoren), verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in de gastro-intestinale tractus. Behandeling met zuurremmende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*, *Campylobacter* of *Clostridium difficile*.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Maagzuurremmer HTP Omeprazol stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

De volgende aanvullende risico's worden relevant geacht voor langdurig gebruik:

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik (tot 4 weken) (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor extra risico's bij langdurig gebruik van het geneesmiddel en de noodzaak van voorschrijven en regelmatige controles moet worden benadrukt.

Invloed op vitamine B₁₂ absorptie

Pantoprazol kan, zoals alle maagzuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden in geval van een langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor gereduceerde vitamine B₁₂ absorptie, of wanneer zich bijbehorende klinische symptomen manifesteren.

Botfracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observationele studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en met hypomagnesiëmie geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (bijvoorbeeld diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie farmacokinetiek

Pantoprazol kan de absorptie verminderen van werkzame bestanddelen waarvan de biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bijvoorbeeld ketoconazol.

hiv-protease remmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol met hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van zure pH in de maag zoals atazanavir, nelfinavir wordt niet aanbevolen vanwege een substantiële verlaging van de biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.3).

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel er geen interacties zijn waargenomen in klinisch farmacokinetische studies bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, is in een aantal geïsoleerde gevallen in de post-marketing periode een verandering in INR-waarde waargenomen tijdens gelijktijdige toediening. Monitoring van de protrombinetijd/INR wordt daarom aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bijvoorbeeld fenprocoumon of warfarine), na initiatie, beëindigen of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

Methotrexaat

Er zijn meldingen van verhoogde methotrexaatspiegels bij gecombineerde behandeling van hoge dosis methotrexaat (bijvoorbeeld 300 mg) met protonpompremmers. Daarom moet bij situaties waar methotrexaat in hoge doses wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker of psoriasis, een tijdelijke onderbreking van pantoprazol worden overwogen.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. Interactiestudies met carbamazepine, cafeïne, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, naproxen, nifedipine, fenytoïne, piroxicam, theofylline, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat toonden geen klinisch significante interacties.

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Echter, een interactie van pantoprazol met andere stoffen die gemetaboliseerd worden met hetzelfde enzymstelsel kan niet worden uitgesloten.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Preklinische studies toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Pantoprazol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Pantoprazol/metabolieten zijn geïdentificeerd in moedermelk. Het effect van pantoprazol op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend. Pantoprazol mag niet gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol in dierstudies (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Als patiënten deze bijwerkingen hebben, mogen zij geen voertuig besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Men kan verwachten dat ongeveer 5 % van de patiënten bijwerkingen zal ervaren.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met pantoprazol.

In de volgende tabel worden bijwerkingen gerangschikt volgens MedDRA frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
------------	------	------	--------	-------------	-------------

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Systeem/orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; Leukopenie; Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); Gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie; Hypomagnesiëmie Hypocalciëmie ⁽¹⁾ Hypokaliëmie ⁽¹⁾
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwardheid (vooral bij vatbare patiënten, evenals verergering van deze symptomen indien al aanwezig)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/ braken; Abdominale distensie en opzwellings; Constipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire beschadiging; Geelzucht; Hepatocellulair falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash/ exantheem/ eruptie; Pruritus	Urticaria; Angio-oedeem		Stevens-Johnson syndroom; Syndroom van Lyell; Erythema multiforme; Fotosensibiliteit;

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

					Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- en wervelkolomfracturen	Artralgie; Myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen					Tubulo-interstitiële nefritis (TIN) (met eventuele progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid en malaise	Verhoogde lichaamstemperatuur; Perifeer oedeem		

- ⁽¹⁾ Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan in verband worden gebracht met hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Doseringen tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werd goed verdragen. Aangezien pantoprazol sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

In geval van overdosering met klinische tekenen van intoxicatie, kunnen er, naast een symptomatische en ondersteunende behandeling, geen specifieke therapeutische aanbevelingen gegeven worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuur-gerelateerde aandoeningen, Protonpompremmers, ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van zoutzuur in de maag inhibeert door de protonpompen van de pariëtale cellen specifiek te blokkeren.

Pantoprazol wordt omgezet tot zijn actieve vorm, een cyclisch sulfenamide, in het zure milieu in de pariëtale cellen waar het vervolgens het H⁺/K⁺-ATPase-enzym remt (het laatste stadium van de productie van zoutzuur in de maag).

Deze inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. Bij de meeste patiënten verdwijnen de symptomen van brandend maagzuur en zure reflux binnen 1 week. Pantoprazol verlaagt de zuurgraad in de maag en hierdoor stijgt gastrine evenredig met de verlaging van de zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol zich distaal ten opzichte van de receptor bindt aan het enzym, kan het de zoutzuursecretie remmen onafhankelijk van stimulatie door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Het effect is hetzelfde ongeacht of het werkzame bestanddeel oraal of intraveneus wordt toegediend.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden in nuchtere toestand toenemen. Bij kortdurend gebruik wordt in de meeste gevallen de normale bovengrens niet overschreden. Bij langdurige behandeling verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve stijging treedt echter alleen op in geïsoleerde gevallen. Als gevolg hiervan wordt bij langdurige behandeling in een klein aantal gevallen een lichte tot matige toename van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag waargenomen (eenvoudige tot adenomateuze hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd, volgens de studies die tot op heden werden uitgevoerd, de vorming van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinoïden niet waargenomen bij de mens.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een retrospectieve analyse van 17 studies bij 5960 patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) die behandeld werden met 20 mg pantoprazol in monotherapie, werden de symptomen die geassocieerd zijn met zure reflux, bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen, geëvalueerd volgens een gestandaardiseerde methodologie. In de geselecteerde studies moest na 2 weken minstens één keer een symptoom van zure reflux geregistreerd zijn. De diagnose van GORD in deze studies was gebaseerd op endoscopische evaluatie, met uitzondering van één studie waarin de inclusie van de patiënten gebaseerd was op de symptomatologie alleen.

In deze studies bedroeg het percentage patiënten die volledige verlichting van brandend maagzuur vertoonden, na 7 dagen tussen 54,0% en 80,6% in de pantoprazolgroep. Na 14 en 28 dagen werd

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

volledige verlichting van brandend maagzuur bereikt bij respectievelijk 62,9% tot 88,6% en 68,1% tot 92,3% van de patiënten.

Voor de volledige verlichting van zure oprispingen werden gelijkaardige resultaten verkregen als voor brandend maagzuur. Na 7 dagen bedroeg het percentage patiënten die volledige verlichting van zure oprispingen vertoonden, tussen 61,5% en 84,4%, na 14 dagen tussen 67,7% en 90,4%, en na 28 dagen tussen 75,2% en 94,5%, respectievelijk.

Pantoprazol bleek consistent superieur te zijn ten opzichte van placebo en H₂-receptorantagonisten en non-inferieur ten opzichte van andere PPI's. De mate van symptoomverlichting van zure reflux was grotendeels onafhankelijk van het initiële stadium van GORD.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek varieert niet na eenmalige of herhaalde toediening. In het dosisinterval van 10 tot 80 mg is de plasmakinetiek van pantoprazol lineair, zowel na orale als na intraveneuze toediening.

Absorptie

Pantoprazol wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gemiddeld worden ongeveer 2,0 – 2,5 uur na toediening (t_{max}) van een eenmalige orale dosis van 20 mg de maximale serumconcentraties (C_{max}) van ongeveer 1–1,5 µg/ml bereikt, en deze waarden blijven constant na herhaalde toediening.

De gelijktijdige inname van voedsel had geen invloed op de biologische beschikbaarheid (AUC of C_{max}), maar verhoogde de variabiliteit van de lag-tijd (t_{lag}).

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,15 l/kg en de plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 98%.

Biotransformatie

Pantoprazol wordt bijna uitsluitend in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie

De klaring bedraagt ongeveer 0,1 l/u/kg en de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) ongeveer 1 uur. Er waren enkele gevallen van personen met een vertraagde eliminatie. Omwille van de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpompen van de pariëtale cellen, is de eliminatiehalfwaardetijd niet gecorreleerd met de veel langere werkingsduur (remming van de zuursecretie).

De renale eliminatie is de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80 %) voor de metabolieten van pantoprazol; de rest wordt uitgescheiden met de feces. De belangrijkste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol dat geconjugeerd is met sulfaat. De halfwaardetijd van deze metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan deze van pantoprazol.

Speciale populatiegroepen

Nierfunctiestoornissen

Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie (met inbegrip van patiënten die worden gedialyseerd, waardoor slechts

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

verwaarloosbare hoeveelheden pantoprazol worden verwijderd). Net als bij gezonde personen is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Hoewel de belangrijkste metaboliet een langere halfwaardetijd (2-3 uur) heeft, is de excretie nog steeds snel en treedt er dus geen accumulatie op.

Leverfunctiestoornissen

Na toediening van pantoprazol aan patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klassen A, B en C), namen de halfwaardetijden toe tot tussen 3 en 7 uur en de AUC waarden stegen met een factor 3-6, terwijl de C_{max} slechts licht verhoogd was met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde personen.

Ouderen

De lichte stijging van de AUC en de C_{max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere personen was niet klinisch relevant.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening en genotoxiciteit.

In 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten, werden neuro-endocriene neoplasmata gevonden. Bovendien werden in één studie plaveiselcelpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot de vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen, werd nauwgezet onderzocht en geconcludeerd kan worden dat het gaat om een secundaire reactie op de sterk gestegen serumgastrinespiegels die optreden tijdens een chronische behandeling met hoge dosissen bij de rat.

In 2 jaar durende studies bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren waargenomen bij ratten (slechts in één studie bij ratten) en bij vrouwelijke muizen; dit werd geïnterpreteerd als het gevolg van de hoge metabole afbraak van pantoprazol in de lever.

In één 2 jaar durende studie werd een lichte toename van neoplastische veranderingen van de schildklier waargenomen in de groep ratten die de hoogste dosis kregen (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata wordt geassocieerd met de veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de ratten, die door pantoprazol geïnduceerd worden. Aangezien de therapeutische dosis bij de mens laag is, worden er geen schadelijke effecten op de schildklier verwacht.

In een peri-postnatale reproductiestudie bij ratten, ter beoordeling van de botontwikkeling, werden tekenen van toxiciteit bij jongen (mortaliteit, lager gemiddeld lichaamsgewicht, lagere gemiddelde lichaamsgewichtstoename en verminderde botgroei) waargenomen bij blootstellingen (C_{max}) van ongeveer dubbel de klinische blootstelling bij mensen. Tegen het eind van de herstelfase waren de botparameters vergelijkbaar voor alle groepen en was het lichaamsgewicht ook geneigd zich te herstellen na een geneesmiddelvrije herstelperiode. De toegenomen mortaliteit is alleen gemeld bij rattjongen vóór het spenen (tot 21 dagen oud), wat naar schatting overeenkomt met baby's tot 2 jaar oud. Het is onduidelijk of deze bevinding relevant is voor de pediatrische populatie. Een eerder peri-postnataal onderzoek bij ratten met iets lagere doses bracht geen bijwerkingen aan het licht bij 3 mg/kg in vergelijking met een lage dosis van 5 mg/kg in deze studie.

Onderzoeken toonden geen bewijs van een verminderde fertiliteit of teratogene effecten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Bij de rat werd de penetratie in de placenta onderzocht; deze bleek toe te nemen bij gevorderde dracht. Daardoor is de concentratie pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toegenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maltitol (E965)
Crospovidon type B
Natriumcarmellose
Natriumcarbonaat
Calciumstearaat

Omhuiling:

Poly(vinylalcohol)
Talk
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 3350
Sojalecithine
Geel ijzeroxide (E 172)
Natriumcarbonaat
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Natriumlaurylsulfaat
Polysorbaat 80
Triëthylcitraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alu/Alu blisterverpakkingen: 5 jaar.
HDPE flessen: 5 jaar.

Na eerste opening van de fles, het geneesmiddel binnen 3 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

oPA/Alu/PVC-aluminium blisterverpakkingen met 7 of 14 maagsapresistente tabletten, of HDPE flessen met PP dop met droogmiddel met 7 of 14 maagsapresistente tabletten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Maagzuurtabletten HTP Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten	RVG 105945	
Pantoprazolnatriumsesquihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Healthypharm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105945

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 17 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.3 en 6.1:
6 april 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2023	Authorisation	Disk: NB/100603	Rev. 11.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------